

KLoK-oppgave 12.semester – Våren 2010

# Interaksjoner mellom reseptfrie legemidler og warfarin

*-forslag til tiltak i allmennpraksis*

Gruppe 6

**Gruppeleder:**

Marie Sakshaug

**Gruppemedlemmer:**

Ayham Alshbib

Nima Hekmat

Silje Hee Hugin

Solveig Margrethe Mykleset

Kristoffer Ommundsen

Kai Hansen Syverud



Det medisinske fakultet  
UNIVERSITETET I OSLO

## **Sammendrag**

*Bakgrunn:* Nyere forskning viser at interaksjoner mellom warfarin, reseptfrie legemidler og naturpreparater er et stort problem i befolkningen. I oppgaven gjennomgås tiltak som kan iverksettes i allmennpraksis for å redusere uønskede interaksjoner.

*Kunnskapsgrunnlag:* Studier av pasienter viser at det i stor grad inntas legemidler og naturpreparater med interaksjonspotensiale med warfarin. Warfarin kan interagere med NSAIDs og acetylsalisylsyre. Paracetamol er i studier vist å øke blødningstendensen. Ytterligere forskning er nødvendig for å avdekke om noskapiin har potensiell interaksjonsevne. Johannesurt er rapportert å kunne interagere. Det er også evidens for at omega-3 kan gi økt INR. For Q10, multivitaminer og hvitløk er kunnskapsgrunnlaget mer usikkert.

*Observasjoner:* Flere universitetslektorer i allmennmedisin var enige i at problemstillingen sannsynligvis er et større problem enn man er klar over. De stilte seg positive til flere mulige tiltak.

*Begrunnet tiltak og metode:* Ingen studier viste overbevisende resultater i favør av et bestemt tiltak for å redusere antall interaksjoner. Kunnskap om antikoagulasjonsbehandling hos pasienter har effekt på harde endepunkter. En elektronisk påminner i elektronisk pasientjournal er dokumentert å ha effekt på leger i forhold til å følge retningslinjer. Påminneren består i at legen spør pasienten om legemiddel- og naturlegemiddelbruk og deler ut brosjyren ”Legens råd til pasienter som behandles med Marevan”. Kvaliteten av tiltaket måles ved hjelp av to prosessindikatorer: ”Andel av INR-kontrollene hvor det ikke blir snakket om hvorvidt pasienten bruker noen reseptfrie legemidler eller naturpreparater” og ”andel pasienter som ikke har mottatt brosjyren ”Legens råd til pasienter som behandles med Marevan”.

*Organisering og vurdering:* Ved hjelp av PDSA-sirkelen gjennomføres og evalueres prosessen. Prosjektleder er en lege ved et allmennlegekontor der tiltaket settes i verk. Lederen må bruke

kunnskaper om ledelse i et tverrfaglig samarbeid. Informasjon til og tilbakemeldinger fra de involverte underveis i prosessen er essensielt. Verdi for prosessindikator måles ved prosjektstart og etter ett år for å estimere effekt av tiltaket. I evalueringen må en ta stilling til om tiltaket er bedre enn andre tiltak og om det kan utføres på en kostnadseffektiv måte. Viser det seg at tiltaket har en effekt, bør allmennlegekontoret vurdere å innføre tiltaket permanent, da kunnskapsgrunnlaget understøtter at økt opplysning blant pasientene vil gi færre alvorlige bivirkninger og dermed færre sykehusinnleggelser.. Prosjektet kan eventuelt utvides til flere allmennlegekontor. Vi mener det er grunn til å tro at tiltaket er gjennomførbart uten for store omkostninger og at det dermed bør gjennomføres,

## **INNHALDSFORTEGNELSE:**

Bakgrunn.....	s 5
Kunnskapsgrunnlaget.....	s 7
Forbedringsarbeidet	
- Observasjoner og praksis.....	s 13
- Begrunnet tiltak.....	s 14
- Indikatorvalg.....	s 19
Prosess og organisering for bedre praksis.....	s 23
Evaluerings.....	s 29
Diskusjon.....	s 30
Referanseliste.....	s 33

## **BAKGRUNN**

Warfarin, med handelsnavnet Marevan®, har en sentral plass i antikoagulasjonsbehandlingen. Det har flere viktige indikasjoner, blant annet tromboemboliske sykdommer som dyp venetrombose og lungeemboli, koronarsykdom, atrieflimmer, tromboseprofylakse ved mekaniske hjerteklaffer og cerebrovaskulære sykdommer med nye episoder tross adekvat blodplatehemning (1). I 2003 ble det estimert at minst 45-50.000 personer brukte warfarin daglig (2) og antallet har vært økende de siste år (3). Et søk i reseptregisteret viser at det i 2008 var ca. 84.000 personer som hentet ut minst én resept med Marevan fra apoteket (4).

Interaksjoner mellom ulike medikamenter er en stor utfordring og risikoen øker drastisk med antall benyttede medikamenter. For pasienter som bruker to medikamenter er risikoen for interaksjon ca 15 %, for fem medikamenter er den nesten 40 % og for syv eller flere over 80 %. Alder er også en risikofaktor. Personer over 65 år står for 30 % av forbruket av foreskrevne medikamenter og for 40 % av forbruket av reseptfrie legemidler (5).

Warfarin er beheftet med spesielle problemer når det gjelder dosering. Medikamentet foreligger som stereoisomerene R-warfarin (svak) og S-warfarin (potent) (6). R-warfarin metaboliseres hovedsakelig av CYP1A2, mens S-warfarin omdannes til inaktive metabolitter av CYP2C9 og CYP3A4. Stoffer og medikamenter som hemmer, induserer eller er substrat for et CYP-enzym kan påvirke INR. INR står for International normalized ratio og er et mål på koagulasjonstiden. INR brukes i monitoreringen av warfarinbehandlede pasienter for å måle antikoagulasjonseffekten. Blødningstendensen ved bruk av warfarin kan øke selv om INR ikke er påvirket ved en påvirkning av blodplater ved samtidig bruk av NSAIDs (6, 7). Det terapeutiske vinduet for warfarin er smalt og den genetiske variasjonen i aktiviteten i det mikrosomale cytokrom P450-systemet vanskeliggjør dosering (6).

Warfarin er det medikamentet som i mange år har vært forbundet med flest alvorlige bivirkninger (2). Warfarin står oppført på ”topp-ti-listen” til The American Medical Directors Association over medikamenter med farlige interaksjoner (5). De mest alvorlige

bivirkningene er cerebrale og gastrointestinale blødninger (1, 2). Risikoen er relatert til INR, alder og kompliserende sykdommer (1). Flertallet av pasientene som får blødninger har høyere INR enn anbefalt i retningslinjene (2), og for hjerneblødning øker risikoen eksponentielt når INR er over 4,0 (8). Studier viser også at ved blødning hos warfarinpasienter, har flertallet brukt mer enn ett blødningsdisponerende legemiddel og blødning oppsto etter mer enn ett års warfarinbruk (8).

Statistikk utgitt i "Bivirkningsrapport 2008" fra Statens Legemiddelverk understreker omfanget av warfarinrelaterte bivirkninger (9). Årlig er det mellom 70 og 80 sykehusinnleggelser tilfeller av alvorlige warfarinrelaterte blødninger hvorav halvparten har et fatalt utfall.

Antall dødsfall under behandling med warfarin har ikke økt til tross for økt forbruk, og man ser et fall i antall meldte warfarinbivirkninger fra 2006 til 2007 (9). Dette kan skyldes det økte fokus som Legemiddelverket har hatt de siste år på forebygging av bivirkninger ved behandling med warfarin (10) og utgivelse av brosjyre om tryggere antikoagulasjonsbehandling med leger som målgruppe (11).

Nyere forskning viser at interaksjoner mellom warfarin, reseptfrie legemidler og naturpreparater er et stort problem. NRK sendte den 19.10.09 et innslag i dagsrevyen om interaksjon mellom noskapi og warfarin og Statens legemiddelverk har også hatt økt fokus på denne problemstillingen de siste år (10).

Primærhelsetjenesten er den delen av helsetjenesten som er i kontakt med flest pasienter. Ansvar for kontroll, oppfølging og optimalisering av antikoagulasjonsbehandlingen ligger hos fastlegen (12). Allmennpraktikeren er også den som er best rustet til å sørge for at uheldige medikamentinteraksjoner skal unngås. Imidlertid kan det være vanskelig, både for pasient og lege, å ha full oversikt over hvilke medikamenter, reseptfrie legemidler, kosttilskudd og naturpreparater pasienten bruker fast eller periodevis. Dermed blir det vanskeligere å fange opp potensielle interaksjoner med warfarin. Vi ønsker i denne oppgaven å se på tiltak som kan føre til reduksjon i uønskede interaksjoner mellom warfarin, reseptfrie legemidler og naturpreparater.

# **KUNNSKAPSGRUNNLAGET**

## SØKESTRATEGI

Søkeord i PubMed:

“warfarin AND interactions AND statistics”, ”warfarin AND noscapine”, ”warfarin AND nsaid”, ”warfarin AND St Johns Wort”, ”warfarin AND multivitamins”, ”warfarin AND garlic”, “warfarin AND Q10”, “warfarin AND over-the-counter medicines”, “warfarin AND non-prescription drugs” , ”warfarin AND interactions AND paracetamol”, ”warfarin AND omega 3”. ”omeprazole AND warfarin AND interactions”, “cyp219 and warfarin”, “vitamin e AND warfarin”, ginseng AND warfarin”.

Vi avgrenset søket til artikler publisert de siste ti år. Søk i Cochrane Library ga ingen relevante treff og vi fant ingen systematiske oversiktsartikler. Via et søk i Google fant vi en relevant artikkel oppgitt i referanselisten til en masteroppgave i farmasi fra Tromsø. Vi har valgt å kommentere de viktigste artiklene.

I en studie fra 2001 utført på Akershus universitetssykehus, registrerte man alle dødsfall på en indremedisinsk avdeling over en toårsperiode, og gransket hvilke dødsfall som kunne tilskrives fatale medikamenthendelser (fatal adverse drug event (FADE)). Insidensen av FADEs var 18,2%, hvorav antitrombotiske midler (aspirin, warfarin, hepariner) sto for 31 % (13).

Naturpreparater har stått på overvåkningslisten til Legemiddelverket i flere år da man ønsker bedre kunnskaper om deres bivirkninger (10). I 2006 ble det innmeldt et tilfelle av økt blødningstendens der warfarin ble tatt i kombinasjon med rosenrot og selolje (11). I 2008 mistenkte man at åtte av 31 tilfeller av innmeldte bivirkninger for naturlegemidler og kosttilskudd skyldtes legemiddelinteraksjoner (8). Legemiddelverket mente allerede i 2003 at bivirkninger ved bruk av naturpreparater underrapporteres (12).

I en studie utført på 631 pasienter som skulle starte eller nettopp hadde påbegynt behandling med warfarin, viste det seg at 26,9 % tok en form for komplementært eller alternativt medikament (CAM). 58 % av disse brukte CAM som interagerer med warfarin; de vanligste var torskeolje- og hvitløksskapsler (14). I en annen studie hvor man så på pasienter (n=314) som allerede brukte warfarin, rapporterte 44,3 % at de den siste uken hadde inntatt CAM. 34, 1 % brukte CAM med potensiell interaksjonsfare med warfarin og hvis man så bort fra de som hadde tatt E-vitamin lå andelen på 18,2 % (15).

Under følger en omtale av de viktigste reseptfrie legemidler og naturpreparater som interagerer med warfarin og kan gi endret blødningstendens.

## PARACETAMOL

Paracetamol er et smertestillende og febernedsettende medikament med sentral og perifer analgetisk effekt. Det utgjør grunntrinnet i all smertebehandling og er det mest omsatte analgetikum i Norge (16). Først de siste årene har det blitt økende oppmerksomhet rundt potensielle interaksjoner mellom paracetamol og warfarin. Paracetamol interagerer med warfarin ved å hemme produksjonen av koagulasjonsfaktorer. Terapeutiske doser er hos voksne 1 g paracetamol 4 ganger daglig og ved bruk av paracetamol i 3-4 dager, kan INR øke med opp til 0,6 enheter (17).

Vi fant flere aktuelle artikler som omhandler warfarin og paracetamol:

Parra et al. undersøkte om samtidig bruk av acetaminophen (paracetamol) og warfarin påvirket INR (18). Designet i denne amerikanske studien var en prospektiv, randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert studie med 36 pasienter som tok warfarin regelmessig. Pasientene ble randomisert til tre like grupper hvor én gruppe fikk 1 g acetaminophen to ganger daglig og placebo to ganger daglig, en annen gruppe fikk acetaminophen fire ganger daglig og en tredje gruppe fikk placebo fire ganger daglig i fire uker. Etter to uker hadde gruppen som fikk 2 g acetaminophen daglig signifikant høyere INR enn placebogruppen ( $p=0,01$ ). De tre første ukene



hadde gruppen som fikk 4 g acetaminophen daglig signifikant høyere INR enn placebogruppen ( $p=0,04$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,01$ ). Blant de som fikk acetaminophen, hadde 54 % en INR-verdi som oversteg terapeutisk nivå versus 13 % i placebogruppen. Man så også en økning i ALAT i uke to hos de som fikk 4 g acetaminophen.

Funnene antyder en signifikant interaksjon mellom warfarin og acetaminophen (paracetamol) brukt i terapeutiske doser. Dette samsvarer med funnene i studien til Mahé et al.

Mahé et al. utførte i 2003 en fransk, prospektiv, dobbeltblindet cross-over-studie (19). 11 pasienter som ble behandlet med warfarin fikk to behandlinger à 14 dagers varighet med 4 g paracetamol eller placebo og med to ukers intervall mellom behandlingene. De fant at INR var signifikant høyere i gruppen som fikk paracetamol sammenliknet med de som fikk placebo (3,47 vs. 2,61,  $p=0,01$ ) og den signifikante økningen oppsto etter fire dagers behandling.

Mahé et al. publiserte også en studie i 2006 hvor de så på INR hos 20 warfarinpasienter etter 14 dagers behandling med 4 g paracetamol daglig (20). De fant en signifikant økning i INR etter én uke ( $p=0,0002$ ) med INR på  $3,45 \pm 0,78$  hos de som fikk paracetamol versus  $2,66 \pm 0,73$  hos de som fikk placebo ( $p=0,03$ ).

Svakheten i disse studiene er lav representativitet og fare for skjevhet i utvalget grunnet få pasienter. Med et så lite tallmateriale blir det vanskelig å generalisere utvalget til en populasjon og å trekke noen sikre konklusjoner og p-verdiene er lave. Studiene understøtter imidlertid andres funn og viser at det er behov for mer forskning på dette området.

Håkonsen et al. publiserte i 2009 en norsk studie, hvor man så på hvor mange pasienter som under behandling med warfarin også brukte analgetika (21). De inkluderte 80.000 warfarinpasienter i studien. Data om bruk av paracetamol og antiinflammatoriske legemidler blant warfarinbrukere ble hentet fra Reseptregisteret ved Folkehelseinstituttet for tidsrommet 2004–2006. Uthentinger med mangelfull registrering av personnummer ble ekskludert. Denne andelen utgjorde i 2004 2,1 %, i 2005 0,7 % og i 2006 0,6 % (22). De fant at 29-31 % brukte paracetamol.

Denne studien viser at hver tredje warfarinpasient også bruker paracetamol, og understreker behovet for å finne tiltak for å øke oppmerksomheten rundt interaksjonsfaren. Dette kan for eksempel være hyppigere INR-kontroller i perioder hvor pasientene har behov for å ta smertestillende medikamenter som paracetamol.

#### NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)

NSAIDs er en samlebetegnelse på en gruppe medikamenter med analgetisk, antipyretisk og antiinflammatorisk effekt. Det er en av de mest brukte medikamentklasser og det er estimert at 5-10 % av den voksne amerikanske befolkning bruker NSAIDs regelmessig (23). NSAIDs kan interagere med warfarin både via CYP og via hemming av blodplateaktiviteten, samtidig som disse substansene hemmer COX-1 og dermed øker blødningsrisikoen via hemmet produksjon av mucosa i GI-tractus. I studien til Håkonsen et.al. fant man at 16-23 % warfarinpasienter også tok NSAIDs (21).

Studien viser at over en tredjedel av warfarinpasientene samtidig får foreskrevet analgetiske eller antiinflammatoriske midler som har interaksjonsspotensial med warfarin (21). Det er ikke kjent i hvilket omfang warfarinpasienter også bruker analgetika eller antiinflammatoriske midler unntatt reseptplikten. Med unntak av kodein, kan alle de vanligst brukte analgetika og NSAIDs potensere effekten av warfarin (22). Flere NSAIDs står oppført på "nei-listen" i informasjonsbrosjyren for warfarinpasienter skrevet av Nycomed (24). Mortalitetsratioen for sykehusinnleggelser med NSAIDs-relaterte øvre gastrointestinale blødninger, er 5-10 % (23).

#### OMEPRAZOL

Omeprazol er en protonpumpeinhibitor som hemmer sekresjonen av saltsyre i magesekken. Medikamentet selges delvis reseptfritt og brukes i behandlingen av blant annet ulcus ventriculi/duodeni, gastritt og gastroøsofageal refluks.

Dersom man inkluderer eldre artikler i litteratursøket, finner man en artikkel fra 1989 og en fra 1998 som begge konkluderer med en ikke-signifikant økning i INR ved inntak av omeprazol.

Den eneste relevante artikkelen vi fant var fra 2008 (25), hvor man i en randomisert cross-over-studie så på 17 pasienter med ulik genotype for CYP2C19, et enzym som deltar i metabolismen av warfarin. De fant at 20 mg omeprazol, sammenliknet med placebo gitt daglig i 11 dager, ga en liten økning i INR uten klinisk relevant betydning.

Det er således ikke holdepunkter for at omeprazol påvirker INR.

## NOSKAPIN

Noskapin er et hostestillende middel som stort sett bare brukes i Skandinavia. Interaksjonen mellom warfarin og noskapin ble først nylig beskrevet i to svenske artikler, og har nylig blitt tatt med i preparatomtalen. I DRUID (en database med legemiddelinteraksjoner) og i interaksjonskapitlet i Norsk legemiddlehåndbok er interaksjonen nevnt. Ved utgangen av 2006 var i alt åtte tilfeller rapportert til det svenske bivirkningsregisteret. Scordo et al. beskrev fire tilfeller med økt INR fra et sentralsykehus i Sverige i 2007 (26). Resultater fra in vitro-testing antyder at noskapin kan inhibere noen av CYP-enzymene ansvarlig for metabolismen av warfarin (27, 28). I kasuistikker er det beskrevet økt INR inntil fordobling. (29)

Dokumentasjonen for interaksjon mellom noskapin og warfarin er ikke like stor som for paracetamol og NSAIDs. Ved søk i PubMed fikk vi tre relevante treff. Alle er brev til redaktøren. To av brevene inneholder ikke et eget metodeavsnitt, og det fremkommer ikke hvordan utvelgelsen av kilder har foregått. Det siste brevet er en case report med 4 kasuistikker. Ingen av brevene inneholder p-verdier eller estimater. Forfatterne bak innlegget i British Journal of Clinical Pharmacology har gjort søk i SWEDIS, PubMed, Embase, den svensk-finske interaksjonsbasen (SFINX), Stockley Online og i annen farmakologisk litteratur. For å vurdere påliteligheten av rapportene fra SWEDIS har de brukt Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) og proportional reporting ratio (PRR). Dataene ble funnet å være signifikante både for BCPNN og PRR-metoden. Den Bayeanske metoden ga en informasjonskomponentverdi (IC) på 2,15, og  $IC - 2SD = 0,704$  ( $IC > 0$  indikerer assosiasjon,  $IC - 2SD > 0$  indikerer en statistisk signifikant assosiasjon), mens PRR var 11,9 (95 % konfidensintervall 4,1, 34,4) ( $PRR > 1$  indikerer assosiasjon).

## KOSTTILSKUDD OG NATURPREPARATER

### OMEGA-3

Omega-3 er navnet på flerumettede, essensielle fettsyrer som er livsviktige for vår funksjon og må tilføres via kosten. De viktigste er eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA). Omega-3-fettsyrer forekommer i blant annet fisk, skalldyr og sel, og tas av mange som kosttilskudd, oftest i kapselform. Kosttilskuddet skal ha en antiinflammatorisk effekt og det finnes evidens for at et daglig inntak av EPA/DHA på 0,5-4 g, gir redusert risiko for å dø av hjertesykdom. Det er antydning at Omega-3 kan bedre endotelfunksjon, redusere triglyseridverdier og blodtrykk (30, 31). For høyt inntak av Omega-3 kan potensielt warfarins antikoagulerende effekt (32).

### COENZYM Q10 (Q10)

Coenzym Q10 (Q10) er en antioksidant som skal minske tretthet og øke prestasjonsevnen. Q10 inntas regelmessig av 5 % av den danske befolkning. En dansk, randomisert dobbeltblind studie (n=24) viste ingen signifikant interaksjon mellom Q10 og warfarin, men anbefaler likevel kontroll av INR én uke etter oppstart med dette naturpreparatet (33). Samtidig bruk av warfarin og Q10 er i kasuistikker rapportert å redusere den antikoagulerende effekten av warfarin (29, 34, 35).

### JOHANNESURT

Johannesurt er en effektiv urtemedisin for mild og moderat depresjon, og har som monoterapi en trygg bivirkningsprofil (36). Tatt i kombinasjon med warfarin, gir Johannesurt derimot redusert INR og er kontraindisert (37). Interaksjonen skyldes trolig urtens evne til å inducere CYP-enzymet og/eller intestinale P-glykoprotein. DRUG opererer med en nedsatt konsentrasjon av warfarin med 30-40 % ved samtidig bruk av Johannesurt (35).

Andre kosttilskudd som kan interagere med warfarin: Multivitaminer (38), vitamin E (39), hvitløk (40, 41, 35, 42, 43) og ginseng (44, 45).

Det finnes alt i alt få pålitelige artikler og studier om reseptfrie legemidler og naturpreparater inntatt hos warfarinpasienter, og det er behov for ytterligere forskning på dette området. Selv om de fleste studiene er gjort med få pasienter og man må tolke funnene med forsiktighet, viser alle studiene samme resultater og styrker vår teori om en signifikant interaksjon. Vi mener det er et stort behov for å iverksette tiltak som kan øke oppmerksomheten rundt disse interaksjonene.

## **FORBEDRINGSARBEIDET**

### **OBSERVASJONER OG PRAKSIS:**

I praksisperioden på på 10. semester fikk vi selv erfare at optimalisering av INR-kontroller kan være et problem. Vi møtte på pasienter som var vanskelig å innstille stabilt på INR-kontroller og opplevde selv at pasientene visste lite om hva som påvirker INR målingen. Vi bestemte oss i forbindelse med denne oppgaven for å ta kontakt med legene vi var i allmennpraksis hos for å få tilbakemeldinger på om de opplever det som et problem at pasientene bruker reseptfrie legemidler som kan interagere med warfarin. Vi ba de også svare på hvor utbredt de synes dette problemet er. Vi sendte mail til de åtte praksisveilederne våre og fikk svar fra fem av disse.

Tre av legene svarte at de oppfatter dette som et problem og en svarte at det trolig er et mer utbredt problem enn de aner. Hun skriver de har lite tid og mulighet til å finne ut av hva pasienten bruker av reseptfrie legemidler og ikke minst helsekostprodukter/alternativ medisin.

På den annen side svarer en av legene at han ikke har oppfattet dette som noe betydelig problem, han antar at en del tar f. eks. ibuprofen selv om de står på warfarin, men har ikke registrert noen store blødninger som følge av slike kombinasjoner.

På spørsmål om hva slags informasjon legene gir til pasientene ved oppstart av warfarinbehandling svarte tre av legene at de pleier å dele ut brosjyren om warfarinbehandling

som gis ut av Nycomed, men at de i varierende grad har følelsen av at pasientene faktisk leser brosjyren. Flere av legene mener bedre informasjon til pasientene er viktig og foreslår små lister og påminnelser ved siden av brosjyren som mulige tiltak.

Når legene går gjennom informasjonen med pasientene svarer en av dem at hun legger vekt på kapitlene om kost og medikamentinteraksjoner, mens en annen at hun sier noe om K-vitamininnholdige matvarer, men mindre om legemidler. Hun legger til at der det er vanskelig å innstille INR stabilt har hun hyppigere kontroller og forsøker å gjenta informasjonen oftere.

Til slutt ba vi legene komme med tilbakemeldinger på mulige tiltak for å forhindre at pasienter bruker legemidler som interagerer med warfarin. Vi vil diskutere valg av tiltak senere i oppgaven, men flere av legene syntes det høstes ut som en god ide å ha en ”nei-liste” over de vanligste medikamentene som kan gi interaksjoner trykket på INR-kortet. De likte denne ideen fordi den ansvarliggjør pasienten og gir en påminner til legen. På et av legekantorene har de i journalsystemet nå fått en funksjon som lister opp interaksjoner mellom warfarin og andre legemidler pasienten bruker. Dette forutsetter at pasientens medikamentliste er oppdatert, og en slik medikamentliste vil sjelden inneholde reseptfrie legemidler. Legene ved dette kontoret fortalte de var godt fornøyd med å ha denne funksjonen i den elektroniske journalen.

I sykehuspraksis brukte flere av oss journalsystemet DIPS, der det finnes det en pop-up funksjon hvor man kan registrere kritisk informasjon som cave, smitte osv.. Vi merket selv at dette gjorde det lettere å følge med på hvilke pasienter som hadde kjente alvorlige allergier og lignende

## **BEGRUNNET TILTAK:**

For å nærmere vurdere tiltakene, nevnt i avsnittet over, utførte vi både spesifikke søk som involverte søkeordene ”pop-ups” og ”warfarin booklet” og mer generelle søk med søkeordene ”warfarin”, ”anticoagulation” og ”patient education”. Søkene ble utført i PubMed og Cochrane. I tillegg utførte vi ikke-systematiske søk i Google Scholar. Det ble foretatt et skjønsmessig utvalg av artikler ut fra vurderinger omkring relevans og kvalitet. På bakgrunn av disse artiklene, fremkom også flere andre aktuelle tiltak. Diskusjonen av disse samt begrunnelse for valg av tiltak følger i avsnittet under.

Selve tiltaket vi vurderte som mest adekvat, er følgende: en påminnelse til legen i elektronisk pasientjournal. Påminnelsen skal automatisk fremtre i skjermbildet ved åpning av pasientjournalen til pasienter som er under warfarinbehandling. Påminnelsen består i følgende tekst:

*Spørsmål ved warfarinkontroll: Hvilke medisiner bruker du reseptfritt? Bruker du noen naturpreparater? Har du mottatt brosjyren "Legens råd til pasienter som behandles med warfarin?"*

*Hva har effekt?*

Den tidligere nevnte masteroppgaven fra Tromsø viste, ved hjelp av spørreskjemaer utfylt av warfarinpasienter som var innom et apotek (n=166) over et halvt års tidsrom, at 72 % av de som hadde mottatt heftet "Legens råd til pasienter som behandles med warfarin" informerte legen om kjøp av reseptfrie legemidler. Blant de som ikke hadde mottatt heftet, fortalte kun 51 % legen om kjøp av reseptfrie legemidler. Dette tyder altså på at skriftlig informasjon kan ha effekt i forhold til å unngå uheldige medikamentreaksjoner mellom reseptfrie legemidler eller naturpreparater og warfarin (46). En svakhet ved denne studien er imidlertid at den er utført innenfor et begrenset geografisk område og involverer forholdsvis få pasienter.

Bortsett fra masteroppgaven fra Tromsø, kan vi ikke finne noen studier som har sett spesifikt på hvordan en kan redusere forekomsten av samtidig behandling med warfarin og interagerende reseptfrie legemidler eller naturpreparater. En rekke studier er imidlertid utført for å undersøke hvordan en kan optimere antikoagulasjonsterapien og unngå uheldige bivirkninger. En prospektiv studie fra Hong Kong viste en signifikant sammenheng mellom pasienters kunnskap omkring antikoagulasjonsbehandling generelt (det være seg interaksjoner, tidspunkt på døgnet tablettene bør taes, aktpågivenhet i forhold til blødningstegn etc.) og målt INR-verdi innen referanseområdet ( $P = 0,024$ ) (47, 48). En amerikansk randomisert kontrollert studie fra 2000

viste at *kunnskap* om antikoagulasjonsbehandling sammen med interesse for egen helse bedret effekten på harde endepunkter som alvorlig blødning (n = 325, kumulativ insidens 12 % vs. 5,6% forekomst av alvorlig blødning over en seksmåneders periode i henholdsvis kontroll- og intervensjonsgruppen, p = 0,0498) (49). Disse studiene tyder altså på at kunnskap omkring antikoagulasjonsbehandling bedrer compliance (47, 48, 50) og at en pasient som er aktivt involvert i egen behandling og føler ansvar for egen helse, vil kunne få et mer optimalt behandlingsforløp med lavere risiko for alvorlig blødning (49).

### *Hvordan øke pasientenes kunnskap om antikoagulasjonsbehandling?*

Ettersom warfarinpasienters kunnskapsnivå omkring warfarinbehandling er vist å ha effekt på INR, er flere forskjellige strategier prøvd ut for nettopp å øke denne pasientgruppens kunnskapsnivå på dette området. Det er varierende kvalitet på disse studiene, og få er av typen randomiserte kontrollerte studier. Mange av studiene har også liten relevans for oss fordi de er utført i en kontekst, eller benytter tiltak, som vanskelig lar seg overføre til allmennpraksis. Det går imidlertid likevel an å trekke ut viktige momenter.

En systematisk oversiktsartikkel fra 2008 gjennomgikk 13 studier med ”pasientundervisning” (”patient education”) i forbindelse med warfarinbehandling. Den konkluderte med at det fortsatt er behov for mer forskning for å finne den beste strategien. De inkluderte studiene bestod i ”gruppebasert undervisning”, ”en-til-en-undervisning” med forskjellige helsepersonell og et læringsprogram med ”quiz” til slutt (51). Alle disse studiene tok for seg tiltak som er ressurskrevende i form av personell og tid. De vil kreve inngripende endringer i rutiner ved et allmennlegekontor. Slik sett falt disse strategiene utenfor rammen av aktuelle tiltak for oss.

En annen systematisk oversiktsartikkel fra 2005 etterlyser mer systematiske tilnærminger i ”pasientundervisningen”, men konkluderer med at pasientundervisning som benytter seg av forskjellige hjelpemidler og er implementert ansikt-til-ansikt er assosiert med størst suksess (47). Et såkalt ”Consensus Statement” fra 2008 fremholder også at ansikt-til-ansikt-kontakt sammen med skriftlig materiale effektivt kan gi pasienten kunnskap om antikoagulasjon (52).



Den tidligere nevnte studie fra Hong Kong fant økt kunnskapsnivå om antikoagulasjonsbehandling blant pasienter som hadde lest en aktuell warfarinbrosjyre sammenlignet med de som ikke hadde lest den (26 % bedre poengsum på en kunnskapstest,  $n=122$ ,  $p < 0,001$ ) (47).

Artikkelforfatterene bak en oversiktsartikkel om bruk av interagerende medikamenter og naturpreparater hos warfarinpasienter konkluderte med at en grundig medikamentanamnese kunne unngå problemet med interaksjoner mellom slike preparater og warfarin (53).

### *Vurdering av tiltak*

For oss synes dermed det mest hensiktsmessige tiltaket å være at legen spør pasienten konkret om medikamentbruk for dermed å kunne luke ut eventuelt uheldige medikamenter eller naturpreparater. Samtidig bør legen orientere pasienten om aktpågivenhet i denne forbindelse og dele ut Nycomeds brosjyre: "Legens råd til pasienter som behandles med warfarin" om pasienten ikke har fått denne. Slik sett innebærer tiltaket en kontroll av eventuelt uheldige medikamentkombinasjoner. Samtidig har det en preventiv effekt ved både muntlig og skriftlig å gi pasienten kunnskap som kan bidra til å unngå fremtidige uheldige medikamentkombinasjoner. Nettopp dette er fremhevet i flere av studiene (47, 48, 52, 53). Tiltaket tar utgangspunkt i midler som allerede ventes å være i bruk slik som samtale med pasienten og medikamentanamnese. Følgelig skal det ikke by på krevende omstillinger i rutineene eller merarbeid av påtagelig grad med mindre legen ikke har hatt for vane å sette av tid til pasientkontakt ved warfarinkontrollene.

Dette tiltaket samsvarer dessuten med de rådende norske anbefalinger for pasientinformasjon ved warfarinbehandling i allmennpraksis (50). Det kan imidlertid tyde på at disse anbefalingene avvikes blandt flere allmennleger. I studien fra Tromsø, oppga 1/3 av pasientene at de ikke hadde mottatt brosjyren om warfarinbehandling i allmennpraksis. Unnlatelser fra å dele ut brosjyren bekreftes også av de allmennlegene vi har vært i kontakt med. I to studier fra USA og England ble det hos henholdsvis 70 og 92 % av pasientene ikke diskutert bruk av naturpreparater med helsepersonell (54, 55).

Det kan se ut til at tradisjonelle informasjonskanaler omkring warfarinbehandling slik som retningslinjer til legen, eventuelt kursvirksomhet og lignende, synes å være vel etablerte uten at de har oppnådd ønsket resultat. Av denne grunn ønsker vi heller å benytte *elektronisk påminnelse i pasientjournal* som et tiltak for å øke legers etterlevelse. Dette tiltaket fremstår dessuten mindre inngripende i forhold til å kreve omstillinger og tid til å tilegne seg nye retningslinjer. Elektroniske påminnelser er dessuten ”vist å ha effekt på leger i forhold til å følge retningslinjer for forebyggende helsearbeid” (56, 57).

#### *Andre tiltak vi har vurdert*

Underveis i prosessen har vi også vurdert som et aktuelt tiltak å påtrykke warfarinkortet en ”nei-liste” som advarer mot aktuelle uheldige reseptfrie legemidler. Legene vi kontaktet syntes dette var en god ide, men en ulempe vi så ved dette tiltaket var at det da måtte trykkes nye kort hver gang det ble noen endringer. Samtidig er det uvisst hvor mye pasienten selv leser på warfarinkortet. Et annet tiltak vi forkastet var at legesekretæren gjennomgår en ”nei-liste” med pasienten under blodprøvetaking for så å gi denne listen til legen. Dette ville blitt å innføre en ny rutine, og vi ser for oss at det ville krevd særlig personlig engasjement fra de aktuelle legene for å etablere dette på legekantoret. Legene vi kontaktet fremholdt nettopp at dette ville være vanskelig å gjennomføre i praksis.

Da det tiltaket vi anbefaler krever nokså lite omstilling og tilpasning, tror vi at det vil bli møtt med lite motstand underveis. Ettersom det benytter midler som allerede er til rådighet, slik som elektronisk pasientjournal og pasientsamtale, synes heller ikke kostnads- eller ”brysomhetsfaktorer” å øve nevneverdig motstand.

Vi har valgt å legge tiltaket til allmennpraksis. Som nevnt i introduksjonen er begrunnelsen for det at det i stor grad er her oppfølging og INR-kontroll av warfarinpasienter foregår. Fastlegen er ofte den legen pasienten besøker oftest og dermed kjenner best. Masteroppgaven fra Tromsø viste dessuten at warfarinpasienter flest foretrekker å hovedsakelig motta informasjonen om sin warfarinbehandling nettopp fra fastlegen (46).

## INDIKATORVALG

En indikator er et indirekte mål på i hvilken grad en målsetning er oppnådd og brukes for å vurdere kvaliteten på en enhet, en tjeneste, et tiltak, eller lignende. Innen helsetjenesten har Donabedians inndeling av kvalitetsindikatorer fått stor betydning for å vurdere kvalitet. I denne inndelingen skilles det mellom:

- *Strukturindikatorer* - indikerer hvorvidt en bestemt organisering av helsesystemet, oppbygning eller kompetanse hos personalet er oppnådd.
- *Prosessindikatorer* - indikerer hvorvidt for eksempel behandlings- og undersøkelsesprosedyrer blir utført.
- *Resultatindikatorer* - skal gi et mål på hvordan disse prosedyrene virker på pasienten(58, 59).

Som et mål på kvaliteten av vårt tiltak, har vi valgt å benytte oss av to prosessindikatorer:

*I. Andel pasienter som har snakket med legen om hvorvidt han/hun bruker noen reseptfrie legemidler eller naturpreparater.*

og

*II. Andel pasienter som har mottatt brosjyren "Legens råd til pasienter som behandles med warfarin".*

Populasjonen hvor indikatorene skal virke, samt telleren og nevneren de uttrykkes ved kan formuleres som følger:

<b>INDIKATOR I</b>	
	<b>Inkludert populasjon</b>
<b>Teller</b>	Antall pasienter som har snakket med legen om hvorvidt pasienten bruker noen reseptfrie legemidler eller naturpreparater
<b>Nevner</b>	Det totale antallet pasienter som har vært til INR-kontroll

<b>INDIKATOR II</b>	
	<b>Inkludert populasjon</b>
<b>Teller</b>	Antall pasienter som har mottatt brosjyren ”Legens råd til pasienter som behandles med warfarin”
<b>Nevner</b>	Det totale antallet pasienter som har vært til INR-kontroll

I praksis tenker vi at aktuelle pasienter får forelagt et spørreskjema etter INR-kontrollen med spørsmål om hvorvidt denne pasienten under INR-kontrollen ble konfrontert med disse to temaene. Dette utføres første gang før oppstart av prosjektet for å måle utgangsverdi og deretter etter noe tid for å vurdere signifikant forskjell.

*Reliabilitet – er indikatoren presis og måler den likt over tid?*

Indikatorene er enkle å måle ved hjelp av et standardisert spørreskjema hvor spørsmålene er utvetydige og svarene er binomiske variabler av typen ja/nei. Slik sett øker resultatenes pålitelighet og tolkbarhet. En svakhet er imidlertid at en kan avgi galt svar ved utfylling av spørreskjemaet, for eksempel fordi en husker feil. Indikatorene skiller med hensikt ikke mellom

hvorvidt det var legen eller pasienten som tok opp spørsmålet om reseptfrie legemidler eller naturpreparater. Dette er mindre interessant ettersom det uansett er legens ansvar at det blir tatt opp.

*Validitet – måler indikatoren det vi vil den skal måle?*

Indikatorene sier noe om grad av etterlevelse av vårt tiltak hos legen, eller mer konkret: i hvilket omfang legene skaffer seg oversikt over warfarinpasienters medisinerings og deler ut brosjyren som i seg selv har vist å ha effekt på pasientens sykdomsatferd (46). Indikatorene selv sier intet om effekt på pasienten. Indikatorene gir derfor heller ingen informasjon om: hvorvidt det skjer en nedgang i bruken av interagerende medikamenter hos warfarinpasienter eller hvorvidt det skjer en reduksjon av variasjonen i INR. De gir heller ingen informasjon om det som kanskje er det mest avgjørende, hvorvidt tiltaket er i stand til å forebygge og ha effekt på harde endepunkter som sykkelighet og død. For å oppnå informasjon av denne typen, måtte vi benytte resultatindikatorer. Å benytte en indikator som måler effekten av vårt tiltak på variasjonen av INR kunne da vært nærliggende ettersom dette er enkle data å samle. Vi mener imidlertid at en slik resultatindikator ikke vil tilfredsstille krav til validitet, det er flere ”confoundere” som vil påvirke INR uavhengig av vårt tiltak. I en pilotstudie med et lite antall pasienter og leger og relativt sett kort tidsaspekt, vil det kunne være fare for at vi i en slik liten populasjon ikke oppnår en signifikant forskjell på stabilitet av INR før og etter iverksettelse av tiltaket selv om en slik sammenheng egentlig skulle eksistere. Om vi med en slik resultatindikator ikke oppnår noen bedring av INR-stabilitet med tiltaket vårt, kan vi ikke vite om *tiltaket etterleves av legene, men har ingen effekt*, eller om *tiltaket ikke etterleves av legene*.

Vi mener imidlertid på bakgrunn av kunnskapsgrunnlaget for tiltaket at det er gode grunner til å anta at:

- 1) tiltaket har effekt og at
- 2) problemet først og fremst er at tiltaket ikke etterleves av en stor andel leger.

Ad 1) Som nevnt i avsnittet "Begrunnet tiltak" , har studier vist at interaksjonssamtale og utdeling av marevanbrosjyre øker andelen pasienter som informerer legen om bruk av reseptfrie legemidler og øker pasientenes kunnskap om koagulasjonsbehandling. Dette har igjen vist å ha gunstig effekt på variasjon av INR og harde endepunkter som blødning. Vi kan likevel selvfølgelig ikke vite helt sikkert om dette lar seg generalisere til vårt konkrete tiltak og gjelder for det også, men vi vil mene det er god grunn til å anta det. Tiltaket vårt er dessuten i overensstemmelse med retningslinjer skissert i rådende norske anbefalinger (jmf. "Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon"). Dette mener vi, gjør det mindre viktig og mindre hensiktsmessig med en resultatindikator.

Ad 2) Studier og rundspørringer (se avsnittet "Begrunnet tiltak") tyder på at interaksjonssamtaler og utdeling av marevanbrosjyre, slik vi vil gjøre med vårt tiltak, ofte ikke forekommer i allmennpraksis. Dette indikerer at det er fornuftig å ha en prosessindikator som nettopp måler om dette etterleves.

For å sikre at legen ikke lar seg påvirke av indikatoren til selv å forsøke å oppnå et best mulig resultat og dermed en falsk forhøyd etterlevelse, ønsker vi å la pasientene besvare spørreskjemaet heller enn å la legen gjøre det. Et problem er imidlertid at legenes kjennskap til prosjektet kan påvirke dem til å endre atferd allerede før prosjektstart slik at indikatorene gir en falsk forhøyd utgangsverdi. En mulighet for å komme dette problemet til livs er imidlertid at utgangsverdien oppnås ved at pasientene fyller ut spørreskjemaet med bakgrunn i en tidligere kontroll. En annen løsning kunne være å forelegge pasientene spørreskjemaet før legene er kjent med det konkrete innholdet i prosjektet.

For å unngå at legen måler seg selv, noe som fort kunne gi "falske positive" resultater, ønsker vi å la helsesekretærene dele ut spørreskjemaene heller enn legene. Det er usannsynlig at legen husker å dele ut spørreskjema uten å huske å dele ut brosjyre. Å la legen gjøre begge deler, kan bli som å la "bukken passe havresekken". Disse rollene bør være adskilt og helsesekretærene som står utenfor selve iverksettelsen av tiltaket samtidig som de har kontakt med pasienten vil med fordel kunne få denne oppgaven.

Vår indikator, som måler andel *pasienter* som har snakket om bruk av reseptfrie legemidler med legen, har den svakheten at den ikke skiller mellom pasienter som har hatt en slik samtale en gang og pasienter som har hatt en slik samtale mange ganger. Hvis indikatoren måler effekt for en kortere periode, slik som for de siste 2 månedene, vil dette spille mindre rolle da antall INR-kontroller over en så kort periode vil være begrenset.

Dersom det under prosjektet skulle vise seg at enkelte leger på kontoret ikke følger opp, vil det kunne bidra til dårligere resultater og lavere måloppnåelse. For å fange opp eventuell manglende oppslutning hos enkelte leger, kan vi i pilotstudien be om at pasienten fyller ut navnet på legen han/hun har vært hos på spørreskjemaet og at de prosjektansvarlige analyserer dataene med tanke på måloppnåelsen hos alle involverte leger. Det vil si, hvor stor andel av sine aktuelle pasienter har de enkelte legene hatt interaksjonssamtaler med og delt ut brosjyren til. Leger som ikke gjør noe med dette i løpet av året følger ikke anbefalte retningslinjer. Kanskje har tiltaket forskjellig effekt på forskjellige leger. Kanskje er det en bestemt grunn til at tiltaket ikke har effekt på enkelte leger (kanskje benytter de ikke pc?). Etter første runde med datainnsamling og analyse, kan det være hensiktsmessig med et møte internt blant de medvirkende på legesenteret. Her bør det bli gjort opp status og en bør få innspill til gjennomføringen av prosjektet, eventuelt diskutere manglende oppslutning, problemer som har oppstått og problemer som kan oppstå. Dette vil igjen kunne bidra til en ytterligere forbedring av prosjektet. Er ikke prosjektets målsetning nådd, bør prosjektleder få innspill på hva som kan endres for å nå målet.

## **PROSESS OG ORGANISERING FOR BEDRE PRAKSIS**

### **Praktisk gjennomføring av tiltaket**

Ved hjelp av en PDSA-sirkel som ofte blir brukt i kvalitetsforbedringsøyemed, kan en lettere forstå prosessen for hvordan en praktisk skal gjennomføre tiltaket vårt. Bokstavene står for ”plan”, ”do”, ”study” og ”act” (60).

**Plan:** Det er viktig å legge en plan for alle forandringer. En må videre analysere den nåværende situasjonen og hvilke konsekvenser forandringen gir. Hva er det en skal oppnå og hvorfor? Hvordan kan en vite at forandringen blir til det bedre? Hvordan skal en finne ut om tiltaket har effekt (indikatorvalg)? Hvor skal en gjennomføre et eventuelt tiltak? I hvilken tidsperiode skal det skje?

**Do:** Her skal en gjennomføre planen for forandringen. Ofte blir dette gjort i en mindre skala som et pilotprosjekt hvor en kan høste erfaringer før en gjennomfører prosjektet i full skala.

**Study:** Evaluering av resultatene i prosjektet er viktig. Hva forteller dataene om effekten av tiltaket? Etter denne analysen kan en forandre planen til det bedre.

**Act:** Standardisering av planen slik at en minsker ”bias” er essensielt. Oppfølging av tiltaket må gjøres for å sikre seg at alt skjer etter protokollen.

Vårt kvalitetsforbedringsprosjekt er ment å bli innført på et legekontor i allmennpraksis. Vi mener et slikt prosjekt bør gjøres i en gruppepraksis slik at legen som er leder for prosjektet har kollegaer å spille på og samarbeide med. Det er nok best at kontoret ikke er av en slik størrelse at prosjektet blir uoversiktlig. Et kontor med tre til fem leger vil nok være midt i blinken.

En av legene ved kontoret må fungere som leder for prosjektet. Denne får en viktig rolle for organiseringen av. I de neste avsnittene vil vi gjøre rede for begrepet total kvalitetsledelse og hvilke egenskaper en vi mener lederen for prosjektet bør inneha.

### **Total kvalitetsledelse**

I de siste årene har begrepet total kvalitetsledelse (TKL) fått stadig større innpass i helsetjenesten og modellen er i aller høyeste grad relevant for vårt kvalitetsforbedringsprosjekt. Sentrale momenter ved TKL som er av særlig betydning for vårt prosjekt er (61):



**1. Proessorientering:** man analyserer prosessen i utførelsen av en arbeidsoppgave. I vårt tilfelle kan det dreie seg om at man analyserer alle stegene i den kontakten man har med pasienten; fra når vedkommende kommer inn på allmennlegekontoret til han drar derfra. På denne måten får man bedre forståelse av prosessen og kan bestemme seg for hvilke steg i prosessen man skal iverksette de tiltak som skal til for at en skal kunne måle de strukturindikatorer vi har valgt å ha i prosjektet vårt. I denne sammenheng kan flytdiagrammet være et nyttig verktøy.

**2. Tverrfaglighet:** utviklingen og utførelsen av tjenesten skjer ved samarbeid på tvers av profesjoner og med involvering av alle medarbeidere. Målet er et godt arbeidsmiljø slik at tjenesten blir gjennomført på en mest mulig effektiv og rasjonell måte.

**3. Synlig ledelse basert på fakta:** ledelsen skal kunne vise til at endringen man har forsøkt å få gjennom faktisk har ført til bedre kvalitet på tjenesten. Dette bør aller helst skje ved hjelp av målbare metoder, i vårt tilfelle vil dette være våre prosessindikatorer.

### **Lederens oppgaver i prosjektet**

TKL-konseptet forutsetter at alle medarbeidere er involvert i utførelsen av en tjeneste, men ledelsen har en sentral oppgave i å tilrettlegge for at tjenesten som leveres er av høy kvalitet og for at man skal ha muligheten til å forbedre tjenestesprosessen. En god leder må kunne (62):

**1. Forme organisasjonen:** lederen må ha god kjennskap til den organisasjonen han er satt til å lede, dens kultur, verdier og normer; dette gjelder uansett hvilken profesjon vedkommende har. Han skal kjenne til sine medarbeidere, og deres styrker og svakheter. Videre skal han ha

en klar visjon om hva organisasjonens mål er, samt hvilke hensikter man har når organisasjonen ønsker å endre og forbedre en prosess.

**2. Ta ansvar og løse problemer:** en god leder har evnen til å kunne balansere mellom det å ta ansvar der det er nødvendig å ta en avgjørelse som leder mot det å delegere oppgaver slik at alle medarbeidere er involvert i oppgaveløsningen. I vårt tilfelle er de eventuelle økonomiske kostnadene ved pop-ups i datasystemet, kontakten med IT-ansvarlig og den videre bruken av ressurser i gjennomføringen av prosjektet klare lederoppgaver. Videre må lederen kunne motivere og støtte sine medarbeidere samt å veilede og gi råd i situasjoner som viser seg å være vanskelige.

**3. Uttrykke seg tydelig og forståelig** slik at medarbeiderne forstår hva han mener.

**4. Ta vare på seg selv:** det å lede er beheftiget med mye emosjonelt arbeid, noe som kan føre til at lederen er i risiko for å bli utbrent. Derfor gjelder det å være åpen når det kommer til situasjoner som lederen kunne ha blitt håndtert på en annen måte og som han ikke lykkes med. Dette skaper ofte økt forståelse og oppmuntring fra medarbeiderne.

Gode lederegenskaper er særlig viktige i begynnelsen av kvalitetsforbedringsarbeid.

Kvalitetsforbedring innebærer en endring i i form av at man beveger seg fra det kjente og forutsigbare i organisasjonen til noe nytt og ukjent (63). Dette vil kunne møte motstand hos medarbeiderne i form av frustrasjon, frykt, angst og oppgitthet. Motivasjon for endring er derfor det første steget i TKL-arbeidet og dette innebærer også at en nøye planlegger iverksettingen av endringsprosessen.

Motstand mot organisasjonsendringer kan takles på følgende måter (63):

**1. Empati og støtte:** lederen må ha evnen til å sette seg inn i og forstå hvordan endringene vil påvirke hverdagen til den enkelte medarbeider. I denne sammenheng er det nødvendig med aktiv lytting fra lederens side. Hvordan vil f.eks det å dele ut spørreskjemaer til pasientene oppleves fra helsesekretærenes side; ser hun noe mening med den oppgaven hun er tiltenkt? Hvorfor er den ene legen i allmennlegekontoret mot prosjektet; er det kanskje fordi dette vil medføre ekstraarbeid for ham i det daglige arbeidet eller er han bare ikke godt nok informert om det problemet interaksjoner mellom warfarin og reseptfrie legemidler utgjør i befolkningen? Når medarbeiderne føler at deres tanker og følelser rundt prosjektarbeidet blir tatt på alvor vil de ofte være mer villige til å delta i endringsprosessen.

**2. Kommunikasjon:** Det er viktig at alle som skal være involvert i prosjektet har blitt informert om hvorfor man ønsker å iverksette kvalitetsforbedringsarbeidet og hvilke endringer det vil medføre rent praktisk. Dermed unngår en usikkerhet hos medarbeiderne, noe som automatisk kunne ha utløst motstand mot kvalitetsarbeidet. I vårt prosjekt kan man eksempelvis sette av et fellesmøte eller en ekstra lang lunsjpause hvor lederen redegjør for prosjektet. Her kan det være nyttig med en Powerpoint-presentasjon hvor man ved hjelp av enkle diagrammer blant annet kan vise omfanget av problemet i allmennpraksis, konsekvenser av uønskede interaksjoner for den enkelte pasient samt retningslinjene og det økte fokus Statens Legemiddelverk har hatt på denne formen for interaksjoner. Presentasjonen bør ikke være for omfattende og lang, det viktige er å få fram viktige poeng på en enkel måte slik at alle medarbeiderne uansett profesjon forstår betydningen av prosjekten. Lederen bør ha forberedt seg grundig på å få spørsmål fra sine medarbeidere, men han må også være ydmyk nok til å kunne innrømme sine begrensninger når han ikke kan svare på spørsmål som blir stilt. Budskapet bør være i ”vi” form slik at man oppnår tverrfaglighet og at alle inkluderes i prosjektet.

**3. Deltakelse og involvering:** Medarbeiderne bør involveres direkte i planleggings- og implementeringsfasen av prosjektet. Har legene og helsesekretærene forslag til hvordan tiltaket konkret skal implementeres i kontoret? Ser de noe hindringer i gjennomføringen av prosjektet i det daglige arbeidet og har de ideer til hvordan man skal kunne overkomme disse? Direkte involvering av de forskjellige profesjonene fører ofte til at de forplikter seg til å tro på og følge konseptet.

### **Praktisk utvikling og kostnad av tiltaket**

I utviklingen av planen må en dessuten samarbeide tverrfaglig med IT-ansvarlig for journalsystemet (eks. WinMed, System X) slik at tiltaket vårt med påminnelse i den elektroniske pasientjournalen kan gjennomføres. En elektronisk påminner som en pop-up-løsning i journalsystemet skal være mulig å lage. Dette har allerede DIPS implementert, flere av gruppemedlemmene våre observerte bruk av elektronisk påminner i sykehuspraksis. Lederen av prosjektet må selv, eller kanskje best ved hjelp av en liten intern prosjektgruppe på allmennlegekontoret, tidlig i prosessen ta kontakt med IT-ansvarlig eller programmerer for journalsystemet. Dette for å undersøke om en pop-up-funksjon allerede er implementert i journalsystemet eller må spesialprogrammeres. Dette problemet må løses raskt før en kan gå videre med prosjektet. Tidsperspektivet for å få det datatekniske på plass bør ikke være mer enn et par måneder. Tar det lengre tid vil prosjektet miste flyten og motivasjonen blant de involverte vil kanskje synke i og med at lite fremdrift skjer. Det kan tenkes at programmering av en pop-up-funksjon vil koste en del penger. Det er noe prosjektleder må ha i mente. Kanskje kan journalsystemet påkoste seg utviklingen selv? En pop-up-funksjon kan forbedre journalsystemet og øke kvaliteten i konkurransen med andre journalsystemer? Hvis legekontoret må betale dette selv, må en vurdere hvordan en skal finansiere prosjektet. Kanskje er det mulig å søke Forskningsrådet, legater eller forskningsstipend om støtte? Hvis ikke summen er stor, kan kontoret kanskje bekoste det selv?

## **Intern organisering på legekantoret**

Ved hjelp av prosessindikatoren beskrevet tidligere, må det måles en utgangsverdi før tiltaket settes ut i livet. Helsesekretærene deler da ut spørreskjemaet og penn etter at pasienten er kommet ut fra legen og skal betale/registrere frikortet i skranken. Hvordan skal helsesekretærene huske å dele ut skjemaet? Helsesekretærer er som oftest pålitelige, men kanskje en gul post-it-lapp med en påminner hengende i resepsjonen er løsningen? Et annet alternativ er en liknende elektronisk påminner som blir brukt inne hos legen, men nå med teksten: "Husk å dele ut spørreskjemaet i warfarinstudien!". Den må komme opp hver gang en pasient som bruker warfarin skal betale. Spørreskjemaet som blir utdelt inneholder to spørsmål: Ble det under konsultasjonen snakket om bruk av reseptfrie legemidler og naturpreparater? Har du mottatt brosjyren "Legens råd til pasienter som behandles med Marevan?" Pasienten fyller skjemaet ut på venterommet eller ved skranken og leverer det til helsesekretærene. Helsesekretærene skal deretter legge skjemaet i en dertil egnet boks merket "warfarinprosjektet". Når alle pasientene som bruker warfarin har levert spørreskjema for mål av utgangsverdien, må lederen av prosjektet hente boksen med skjemaene og ta vare på dem for senere analyse. Deretter implementeres påminneren i journalsystemet og tiltaket settes således i gang. Når en skal måle resultatet av prosjektet bestemt tid, gjøres det på samme måten som beskrevet over.

Siden tiltaket bare appliseres på ett legekantor, kan det fungere som et pilotprosjekt for en eventuell utvidelse av kvalitetsforbedringsprosjektet til flere legekantor.

## **EVALUERING**

Formålet med prosjektet er å redusere uheldige hendelser og komplikasjoner som kan oppstå gjennom interaksjon mellom warfarin og reseptfrie legemidler og naturpreparater, som i et fåtall tilfeller kan føre til fatale konsekvenser som dødsfall. Prosjektet må vurderes etter PDSA-sirkelen før man kan ta stilling til om dette tiltaket å forbedre praksis på er bedre enn andre tiltak.

Vi oppfatter det som rimelig at datainnsamligen går over 2 måneder med bakgrunn i den begrunnelsen som er gitt under den forutgående delen om indikatorvalg. Man vil lett kunne holde motivasjonen oppe blant leger og helsesekretærer ved en rimelig kort tidsramme på 2 måneder. Problemet med repeterte skjemaer til den samme pasienten vil også bli mindre. Etter å ha gjort opp status kan man ved behov iverksette en ev. runde 2.

Prosjektet har som mål å forbedre rutine og kontroll rundt Marevanbruk i tillegg til å redusere uheldige komplikasjoner. For at tiltaket skal være kostnadseffektivt og i det hele tatt være aktuelt å iverksette som fast praksis på legekantor bør en så høy andel som 90% av pasientene ha fått tidelt skjema og/eller vært i samtale med lege rundt bruken av reseptfrie legemidler innen 2 måneder.

Et alternativ er å bruke INR som resultatindikator, men INR-måling er som nevnt tidligere beheftet med flere svakheter og problemer. Denne vil kunne påvirkes av mange andre faktorer enn legemiddelbruk, og vil dermed være et unøyaktig måleinstrument. En annen måte kunne vært å gjøre en retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler for å innhente informasjon om interaksjoner som har oppstått og utfallet av disse.

Siden prosjektet gjennomføres i liten skala på ett legekantor, er det kanskje vanskelig å få statistisk signifikante data på effekten av tiltaket, men en bør få en viss kjennskap til effekten. Viser det seg at tiltaket vårt har en effekt, bør allmennlegekontoret vurdere å innføre tiltaket permanent. Kanskje prosjektet kan gjennomføres på flere allmennlegekantor med godt resultat?

## **DISKUSJON**

Vi har i denne oppgaven innhentet kunnskap gjennom artikkelsøk, observasjoner fra allmennpraksis samt egne erfaringer fra praksisutplassering. Kunnskapsgrunnlaget bygger opp under våre egne erfaringer om at interaksjoner mellom warfarin og andre legemidler er et viktig

problem. Flere av praksisveilederne våre mener dessuten man sannsynligvis ikke kjenner omfanget av dette problemet.

Det er vist at både økt pasientopplysning og elektroniske påminnere har effekt når det gjelder forebyggende helsearbeid. Vi har også selv erfart at elektronisk pop-up i journalsystem gjør at vi tenker gjennom informasjonen.

Vi mener at tiltaket absolutt vil kunne gjennomføres på en kostnadseffektiv måte, da vi har tro på at økt opplysning blant pasientene vil gi færre alvorlige bivirkninger og dermed færre sykehusinnleggelser. Dette vil selvfølgelig avhenge noe av hvor dyrt det er å utvikle pop-up funksjonen i det elektroniske journalsystemet. Da vi forhørte oss med allmennleger vedrørende prosjektet fikk vi gjennomgående positive tilbakemeldinger på flere av tiltakene vi foreslo. Dersom vi kan få til en endring av den elektroniske pasientjournalen vil dette gi liten endring i legens rutiner. Sammenlignet med INR-kort med påtrykt liste av medisiner har dette tiltaket en fordel, da det ikke trenger å oppdateres. Fastlegen vil likevel måtte holde seg oppdatert, da for eksempel interaksjonen mellom warfarin og noskapin er et nytt fokusområde.

Hvis vi skal se for oss en faktor som kan tale mot at tiltaket skal gjennomføres er det mulig å se for seg at økt fokus på det som mange tenker på som "ufarlige" reseptfrie legemidler og kosttilskudd kan føre til frykt i befolkningen for å ta disse preparatene. Her vil det bli en viktig oppgave for fastlegen å informere godt om dette. Vi vil jo helst unngå at pasientene lar være å ta smertestillende når de har behov for det og unngå å ta kosttilskudd i frykt for at dette skal føre til alvorlig blødning. Det er også viktig for fastlegen å informere om at det først og fremst er medikamenter og kosttilskudd man tar sporadisk som man skal passe mest på. Dersom man tar et medikament fast vil ikke dette føre til noen særlig variasjon i INR.

Selv om det sannsynligvis finnes mange mørketall på dette området og vi ikke med sikkerhet kan si omfanget av problemet, mener vi at etter å ha sammenlignet størrelsen på problemet med gjennomføringen av tiltaket at dette er et tiltak som bør gjennomføres. For å nå ut til flest mulig

leger i Norge vil det være en god idé å publisere prosjektet. Dersom vi tenker oss at et prøveprosjekt skal gjennomføres på et legekantor der legene er motivert vil vi se for oss at dette kan publiseres i allmennpraktikernes eget blad; Utposten.



## **REFERANSELISTE**

1. Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. L4: Sandset PM, Wisløff F. Legemidler ved blodsykdommer. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok, 2007: 815-848.
2. Breen AB, Vaskinn TE, Reikvam A et al. Warfarinbehandling og blødning. Tidsskr Nor Legeforen 2003;123:1835-7.
3. Rønning M, Sakshaug S, Strøm H et al. Legemiddelforbruket i Norge 2004-2008. Legemiddelstatistikk 2009:1. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2009 .
4. Reseptregisteret [database]. Folkehelseinstituttet. <http://www.reseptregisteret.no/default.aspx> (12.01.10).
5. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. Eur J Clin Pharmacol. 2004;60(9):651-8.
6. Håkonsen GD, Pettersen MH, Skurtveit S et al. Samtidig bruk av warfarin, analgetika og antiinflammatoriske midler. Tidsskr Nor Legeforen 2003; 123:1835-7.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. XXI: Haemostasis and thrombosis. London: Elsevier Churchill Livingstone, 2007: 331-346.
8. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, et al. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. J Intern Med. 2001;250(4):327-41
9. Bivirkningsrapport 2008. Oslo: Statens legemiddelverk, 2009.
10. Bivirkningsrapport 2005. Oslo: Statens legemiddelverk, 2006.
11. Reikvam A, Sandset P, red. Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon. Oslo: Den norske lægeforening, 2005.
12. Hunskår S, red. Allmennmedisin. 2.9: Hølleland G, Hunskår S, Andersen F.R. Blod og bloddannende organer. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2003: 170-190.
13. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, et al. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. J Intern Med. 2001;250(4):327-41.

14. Ramsay N.A., Kenny M.W., Davies G., et. al., Complimentary and alternative medicine use among patients starting warfarin, Br J Haematol. 2005; 130(5): 777-80
15. Leung VW, Shalansky SJ, Lo MK, et. al., Prevalence of use and the risk of adverse effects associated with complementary and alternative medicine in a cohort of patients receiving warfarin, Ann Pharmacother. 2009 43(5):875-81.
16. [www.fhi.no](http://www.fhi.no) (lest: 13.10.09)
17. [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no) (lest 13.10.09)
18. Parra D, Beckey NP, Stevens GR: The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. Pharmacotherapy 2007; 27(5):675-83.
19. Mahé I, Bertrand N, Drouet L et al: Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. Br J Clin Pharmacol 2005; 59(3):371-4.
20. Mahé I, Bertrand N, Drouet L et al: Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Haematologica. 2006; 91(12):1621-7
21. Håkonsen GD, Pettersen MH, Skurtveit S et al: Concomitant use of warfarin, analgesics and anti-inflammatory agents. Tidsskr Nor Lægeforen. 2009; 129 (12):1217-20.
22. Håkonsen G.D., Pettersen M.H., Skurtveit S. et al., Samtidig bruk av warfarin, analgetika og antiinflammatoriske midler, Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 1217-20
23. Prybys KM. Deadly drug interactions in emergency medicine. Emerg Med Clin North Am. 2004;22(4):845-63.
24. Brosstad, F., Legens råd til pasienter som behandles med Marevan. Et hjelpemiddel til leger og pasienter. 5.utgave
25. Uno T, Sugimoto K, Sugawara K: The role of cytochrome P2C19 in R-warfarin pharmacokinetics and its interaction with omeprazole. Ther Drug Monit 2008; 30(3):276-81
26. Myhr K., Noskapin og warfarin – en potensielt farlig interaksjon, Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 540

27. Ohlsson S., Holm L., Myrberg O., et. al., Noscapine may increase the effect of warfarin, Br J Clin Pharmacol 2007; 65:2: 277-278
28. Scordo M.G, Melhus H-, Stjernberg E., et. al., Warfarin-Noscapine Interaction: A Series of Four Case Reports, The Annals of Pharmacotherapy 2008; 42: 448-450
29. [www.relis.no](http://www.relis.no) (lest 27.11.09)
30. Græsdal A: Bruk av omega-3-fettsyrer i forebygging av hjertesykdom. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129:2109-12
31. Schwalfenberg G: Omega-3 fatty acids: their beneficial role in cardiovascular health. Can Fam Physician 2006; 52:734-40
32. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE: Fish oil interaction with warfarin. Ann Pharmacother. 2004; 38 (1):50-2.
33. Engelsen J., Nielsen J.D, Hansen K.F.W., Effekten af Coenzym Q10 og Ginkgo bilboa på warfarindosis hos patienter i længrevarende warfarinbehandling, Ugeskr Læger 2003; 165(18): 1868-1873
34. Shalansky S., Lynd L., Richardson K., et.al., Risk of Warfarin-Related Bleeding Events and Supratherapeutic Interantional Normolized Ratios Associated with Complementary and Alternative Medicine: A Longitudinal Analysis, Pharmacotherapy 2007; 27(9): 1237-1247
35. [www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no) (lest 27.11.09)
36. Izzo A. A, Ernst E., Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs, Drugs. 2009;69(13):1777-98
37. Reikvam Å., Sandset P.M., Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon; Den Norske Legeforening 2005.
38. Kurnik D., Loebenstein R., Rabinovitz H. et. al., Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients, Thromb Haemost. 2004 ;92(5):1018-24

39. Leung VW, Shalansky SJ, Lo MK et al: Prevalence of use and the risk of adverse effects associated with complementary and alternative medicine in a cohort of patients receiving warfarin. *Ann Pharmacother*. 2009;43(5):875-81
40. Hu Z., Yang X., HoP.C.L., et.al., rHerb-Drug Interactions A Literature Review, *Drugs*. 2005; 65(9): 1239-82.
41. Borrelli F., Capasso R., Izzo A.A., Garlic (*Allium sativum* L.): Adverse effects and drug interactions in humans, *Mol Nutr Food Res*. 2007 ;51(11):1386-97.
42. Abdul M.I.M., Jiang X., William K.M., et. al., Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects, *Br J Pharmacol*. 2008;154(8):1691-700.
43. Macan H.,Uykimfang R., Alconcel M., et. al. tAged Garlic Extract May Be Safe for Patients on Warfarin Therapy, *J Nutr*. 2006; 136(3 Suppl): 793S-795S.
44. Cheng TO: Ginseng and other herbal medicines that interact with warfarin. *Int J Cardiol*. 2005;104(2):227.
45. Plotnikoff GA, McKenna D, Watanabe K et al: Ginseng and warfarin interactions. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):893-4
46. Nilsen MH. Bruk av Marevan i klinisk praksis. En spørreundersøkelse blant pasienter i Tromsø. Masteroppgave. Tromsø: Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, 2006.
47. Tang EOY, Cemen SML, Kenneth KCL et al. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 34-9.
48. Newall F, Monagle P, Johnston L. Patient understanding of warfarin therapy: A review of education strategies. *Hematology* 2005; 10: 437-42.
49. Beyth RJ, Quinn L, Landefield S. A multicomponent intervention to prevent major bleeding. Complications in older patients receiving warfarin. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 687-95.
50. Reikvam Å, Sandset PM (red). Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon. Oslo: Den norske lægeforening, 2005

51. Wofford JL, Wells MD, Singh S. Best strategies for education about anticoagulation with warfarin: a systematic review. BMC Health Serv Res 2008; 8: 40.  
<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/8/40> (28.11.2009)
52. Garcia DA, Witt DM, Hylek E et al. Delivery of optimized anticoagulant therapy: Consensus statement from the anticoagulation forum. Ann Pharmacother 2008; 42: 979-88.
53. Ramsay NA, Kenny MW, Davies G et al. Complimentary and alternative medicine use among patients starting warfarin. Br J Haematol 2005; 130: 777-80.
54. Zuckerman IH, Steinberger EK, Ryder PT et al. Herbal product use among anticoagulation clinic patients. Am J Health Syst Pharm 2002; 59: 379-80.
55. Smith H, Ernst E, Ewings P et al. Co-ingestion of herbal medicines and warfarin. Br J Gen Pract 2004; 54: 439-41.
56. Steen M, Bratland MZ. Har EDB-baserte påminnelser effekt på det forebyggende arbeidet hos allmennlegen? Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 42-4.
57. Krüger K. Elektroniske pasientjournaler bør være strukturerte. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2090-3.
58. Rygh LH, Saunes IS. Utvikling og bruk av kvalitetsindikatorer for spesialisthelsetjenesten. Rapport nr 6-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.
59. Schreiner A (red). Kom i gang. kvalitetsforbedring i praksis. Oslo: Den norske lægeforening, 2004.
60. PDSA Circle – Ed Tilden, TQL Associates  
[http://www.xqmp.nl/content/bestanden/pdsa\\_circle.pdf](http://www.xqmp.nl/content/bestanden/pdsa_circle.pdf) (18.01.10)
61. Schreiner A, red. Komme i gang, kunnskapsforbedring i praksis. 2: kvalitet – mål og mening. Oslo: Den norske lægeforening, 2004: 10-18.
62. Næss E. Ta ledelsen. 16: hva er god ledelse. Oslo: Universitetsforlaget, 2000: 121-124.
63. Schreiner A, red. Komme i gang, kunnskapsforbedring i praksis. 4: kvalitetsforbedringsarbeid. Oslo: Den norske lægeforening, 2004: 40-46.